

**고형암 환자 대상 차세대염기서열분석
사용을 위한 임상진료 권고안**
대한종양내과학회-대한병리학회공동보고서

대한종양내과학회-대한항암요법연구회
암정밀의료 네트워킹 그룹

암정밀의료 진료권고안 위원회

- 위원장: **김지현** (서울대학교/분당서울대학교병원/혈액종양내과)
- 위원장: **김완섭** (건국대학교/건국대학교병원/병리과)
- 간 사: **김미소** (서울대학교/서울대학교병원/혈액종양내과)
- 간 사: **심효섭** (연세대학교/세브란스병원/병리과)

1. 집필위원회

위원(가나다순)

폐암

윤신교 (울산대학교/서울아산병원/종양내과)

심효섭 (연세대학교/세브란스병원/병리과)

임선민 (연세대학교/연세암병원/종양내과)

유방암

김지형 (연세대학교/강남세브란스병원/종양내과)

박소연 (서울대학교/분당서울대학교병원/병리과)

김한조 (순천향대학교/순천향대학교천안병원/종양혈액내과)

대장암

김한상 (연세대학교/연세암병원/종양내과)

김지훈 (울산대학교/서울아산병원/병리과)

차용준 (국립암센터/대장암센터/종양내과)

위암

김형돈 (울산대학교/서울아산병원/종양내과)

이혜승 (서울대학교/서울대학교병원/병리과)

이충근 (연세대학교/연세암병원/종양내과)

방광암, 신장암, 전립선암

김인호 (가톨릭대학교/서울성모병원/종양내과)

조영미 (울산대학교/서울아산병원/병리과)

박인근 (울산대학교/서울아산병원/종양내과)

담도암, 췌장암

유창훈 (울산대학교/서울아산병원/종양내과)

김지훈 (울산대학교/서울아산병원/병리과)

천재경 (울산대학교/서울아산병원/종양내과)

육종, 흑색종

김미소 (서울대학교/서울대학교병원/혈액종양내과)

나기용 (경희대학교/경희의료원/병리과)

이지은 (가톨릭대학교/서울성모병원/종양내과)

남수정 (울산대학교/서울아산병원/병리과)

장기택 (성균관대학교/삼성서울병원/병리과)

난소암, 자궁내막암

윤진아 (순천향대학교/순천향대학교부천병원/종양혈액내과) **이아원** (가톨릭대학교/서울성모병원/병리과)

이인희 (경북대학교/경북대학교병원/혈액종양내과)

홍숙희 (가톨릭대학교/서울성모병원/혈액종양내과)

식도암, 두경부암

전상훈 (가톨릭대학교/부천성모병원/종양내과)

윤선욱 (연세대학교/세브란스병원/병리과)

정현애 (성균관대학교/삼성서울병원/혈액종양내과)

이혜승 (서울대학교/서울대학교병원/병리과)

2. 개발위원회

위원(가나다순)

종양내과

김미소 (서울대학교/서울대학교병원/혈액종양내과)

김진원 (서울대학교/분당서울대학교병원/혈액종양내과)

김한상 (연세대학교/연세암병원/종양내과)

박세훈 (성균관대학교/삼성서울병원/혈액종양내과)

윤신교 (울산대학교/서울아산병원/종양내과)

정재호 (울산대학교/서울아산병원/종양내과)

병리과

김지훈 (울산대학교/서울아산병원/병리과)

심효섭 (연세대학교/세브란스병원/병리과)

생물정보학

김시현 (서울대학교병원/임상유전체의학과)

윤홍석 (서울대학교병원/임상유전체의학과)

이성영 (서울대학교병원/임상유전체의학과)

차 례

1. 서문	5page
2. 방법	5page
3. 주요 질문 및 권고안	7page
1. 질문 1. 고형암에서 NGS 기반 유전자 패널검사가 권고되는 임상적 상황은 무엇인가?	7page
2. 질문 2. 한국에서 적용 가능한 유전자 분류 수준을 어떻게 결정해야 하는가?	10page
3. 추가 주제	11page
4. 결론	19page
5. 참고문헌	20page

1. 서문

최근 몇 년 사이에 차세대염기서열분석(NGS) 기반의 유전자 검사 암환자 치료에 있어서 중요한 요소가 되었고 2017 년 국민건강보험에 의한 급여 적용 이후 검사 횟수가 빠르게 증가하고 있다. 하지만 NGS 기반 유전자 검사가 지속적으로 확대됨에 따라 환자가 누리는 혜택을 극대화하는 동시에 비용효과를 고려해야 할 필요성이 대두되고 있다.

NGS 기반 유전자 검사의 주된 목적은 치료법 선택 시 방향을 제시할 수 있는 치료 가능한 표적 유전자를 식별하는데 있다. 하지만 NGS 기반 유전자 검사의 적용은 진단과 내성 기전의 규명을 포함하는 것으로 확대되어 더 많은 개인 맞춤형 치료를 가능하게 하고 있다. 뿐만 아니라 상동재조합결핍 (HRD), 고빈도-현미부수체 불안정성(MSI-H)/불일치 복구 결함(MMR-D), 높은 종양변이부담(TMB-H) 등과 같은 바이오마커의 중요성이 커졌다. 그 결과 NGS 기반 검사는 현재 이러한 바이오마커를 분석하여 정확한 정보에 기반한 치료 의사결정을 내리는데 폭넓게 사용되고 있다.

NGS 기반 유전자 검사의 적용이 확대되는 가운데 해당 검사 활용의 모범사례 및 가이드라인에 관한 전문가 합의의 필요성이 대두되고 있다. 본 권고안의 목적은 (1) 임상현장에서의 실질적인 NGS 적용을 위한 지침을 제시하고 (2) 포괄적인 문헌 검토와 전문가들의 합의에 근거하여 암 유형별로 치료 가능한 유전자 목록을 분류하는데 있다. 그 외에도 HRD, MSI-H/MMR-D, TMB 등의 바이오마커, 순환종양 DNA(ctDNA) 패널 검사와 관련하여 현재까지의 증거에 기반한 전문가 의견을 제시한다.

2. 방법

본 권고안은 대한종양내과학회(KSMO)와 대한항암요법연구회(KCSG) 정밀의료 네트워크 그룹에서 발간한 NGS 기반 유전자 검사와 분자종양위원회(MTB)에 대한 기존 가이드라인에서 다루지 못한 주요 질문에 중점을 두고 있으며[1], KSMO 와 대한병리학회(KSP)가 공동으로 후속 임상 권고안을 마련했다. 2022 년 3 월과 4 월, 운영위원회와 집필위원회가 재구성되었다. 이들 위원회는 KSMO 와 KCSG 및 KSP 에서 위촉한 종양내과학자, 병리학자, 생물정보학자 등으로 구성되었다.

두 가지 주요 이슈가 다뤄졌는데 하나는 고형암 대상 NGS 기반 유전자 검사와 관련한 적절한 권고안, 다른 하나는 국내에 적용 가능한 유전자의 분류 수준 결정이다. 두 위원회는 먼저 설문조사를 실시하여 주요 질문의 타당성을 평가, 전체 위원의 피드백을 통해 합의를 도출하고 주요 질문을 최종적으로 선정했다. 뒤이어 운영위원회가 주요 질문에 대한 권고안 초안을 작성했고 2022 년 9 월 총괄 워크숍 중

전체 위원회의 폭넓은 논의를 통해 이를 더욱 다듬었다. 수정된 권고안은 2022 년 11 월 최종 설문조사를 통해 최종 확정되었다. 집필위원회는 암 정밀의료 네트워킹 그룹(KPMNG) 분자 표적의 임상적 유용성 척도(표 1)를 이용하여 암 유형별 치료 가능한 유전자를 분류했다. 표적 유전자의 치료 가능성 결정을 위한 참고자료로 사례군 연구 및 2023 년 8 월 31 일까지 발표된 모든 단계(1 상, 2 상, 3 상)의 임상시험 등이 활용되었다. 바스켓 임상시험의 일부였던 연구 또한 포함되는 것으로 고려되었다. 뿐만 아니라 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 연례회의와 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO) 연례학술대회에서 발표된 임상시험의 주요 초록이 포함되었다. 이후 유전자 목록과 각각의 참고문헌을 KCSG 와 KSP 산하 각 질병 분과에 공유하였고 위원회로부터의 피드백과 의견이 반영되어 순위를 조정하였다. 해당 목록은 전체 위원회의 최종 검토 및 확인을 거쳤다. 최종 권고안은 2023 년도 대한종양내과학회 및 대한병리학회 연례회의에서 각각 발표되었다. 해당 권고안은 양 학회로부터 승인을 받았다.

표 1. KPMNG 분자 표적의 임상적 유용성 척도(K-CAT) [1]

단계	임상적 영향	근거 수준
1	승인된 표준치료제가 있는 변이	MFDS, FDA, EMA 혹은 이에 동등한 규제기관의약품 허가 또는 전향적 무작위 3상 임상연구에서 생존 성적의 우월성이 입증된 경우
2	고려해야할 치료제가 있는 변이	전향적 1상/2상 임상연구에서 임상적 이득 (clinical benefit) ^{a)} 이 확인된 경우
3	임상연구 참여를 고려할 수 있는 변이	A: 해당 암종에서 시행된 후향적 연구 또는 사례군 연구에서 항암제의 잠재적 임상적 이득이 확인된 경우 B: 타 암종에서 시행된 임상연구에서 항암제의 잠재적인 임상적 이득이 확인된 경우
4	전임상 연구에서 치료적 가능성을 보이는 변이	전임상 연구에서 잠재적 이득을 보였으나, 임상 데이터는 부족한 경우
G	종양조직 NGS 검사상 의심되는 생식세포 유전자 변이	종양조직 NGS 검사에서 생식세포 변이의 가능성이 의심되는 경우
R	내성 예측 바이오마커	식품의약품안전처, 미국 식약처, 유럽 의약품청 등의 승인을 받은 약제 내성 유전자 변이

유럽의약품청(European Medicines Agency, EMA); 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA); KPMNG 분자 표적의 임상적 유용성 척도(K-CAT); 암 정밀의료 네트워킹 그룹(Korean Precision Medicine Networking Group, KPMNG); 식품의약품안전처(MFDS); 차세대염기서열분석(next-generation sequencing, NGS). ^{a)}2단계 근거를 뒷받침하는 전향적 1상/2상 임상시험에는 바스켓 임상시험과 같은 종양 유형 전반을 대상으로 하는 임상시험이 포함된다. 이 경우, 전문가 합의를 통해 임상적 이득을 판단해야 할 필요가 있다.

3. 주요 질문 및 권고안

1. 질문 1. 고형암에서 NGS 기반 유전자 패널검사가 권고되는 임상적 상황은 무엇인가?

권고안 1. 전신 약물 치료가 가능한 진행성/전이성 고형암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널 검사를 권고한다.

NGS 기반의 맞춤형 치료가 진행성 또는 전이성 암환자의 치료 결과를 개선시켜준다는 증거가 늘어나고 있다[2-6]. 최근 연구에 따르면 가령 유방암과 같이 전통적으로는 NGS의 역할이 덜 규명되어 있던 유형의 종양이라 하더라도 NGS 등의 포괄적인 유전체 분석을 통해 적절한 맞춤형 치료를 제공했을 때 치료 결과가 개선되었다[7].

규제당국으로부터 승인을 받은 유전체 바이오마커 맞춤형 치료가 있을 경우, 진행성 또는 전이성 고형암 환자를 대상으로 유전체 검사를 시행해야 한다. 예를 들어 비편평상피성 비소세포폐암(NSCLC) 환자에게는 EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, KRAS, ERBB2, RET 검사 등 여러 가지 유전체 검사를 시행해야 한다. 다양한 유전자 검사가 필요한 경우에는 개별 유전자를 검사하는 것보다 NGS가 효율적으로 종양조직을 이용할 수 있다. 미 국립 종합 암센터 네트워크(National Comprehensive Cancer Network) NSCLC 가이드라인에서도 NGS를 활용한 패널 기반 유전체 검사를 권고하고 있다 [8]. 또 난소암, 전립선암, 췌장암과 같은 종양은 NGS를 활용한 다중유전자패널을 이용하는 것이 권장된다. 이 같은 유형의 암의 경우, PARP(Poly ADP-Ribose Polymerase) 억제제 사용 시 상동재조합결핍(HRR) 관련 유전자 검사가 필요하다. 치료 가능한 유전변이가 매우 드문 암종을 가진 암환자라 하더라도 암종 불문 바이오마커를 고려하여 NGS를 권장한다. MSI-H/MMR-D, TMB-H, BRAF V600E, RET 융합, 및 NTRK 융합이 암종 불문 바이오마커로 미 식품의약국(FDA) 승인을 받았다[9-20]. 한국의 경우, MSI-H/MMR-D 종양 맞춤형 치료제와 NTRK 융합이 당국의 승인을 받았다.

만약 임상적 이득이 있는 바이오마커 맞춤형 치료제가 아직 당국의 승인을 받지 못했다면 환자로 하여금 NGS의 분자 프로파일에 기반한 임상시험에 참여할 것을 강력히 권장한다. 우리의 목표는 진행성 또는 전이성 암환자 개개인에게 최대한의 치료 옵션을 제공하는데 있다. NGS를 이용하여 치료 가능한 유전자 변이를 발견할 가능성은 암 유형에 따라 다르다[2]. NGS의 잠재적 이득은 각 환자마다 다를 수 있다는 점을 고려하여 의료진이 환자와 검사의 목적 및 한계를 논의하는 것이 매우 중요하다. 뿐만 아니라 환자의 전신활동도와 동반질환, 사회경제적 여건 등의 요소를 이유로 전신치료가 가능하지 않을 경우에는 NGS를 권장하지 않는다.

권고안 2. 고형암의 병리학적 진단을 위하여 NGS 기반 유전자 패널검사를 권고할 수 있다.

정확한 병리진단은 정밀 종양학의 근본적인 요소이며 고형암 환자의 예후를 예측하는데 있어서 중요하다. 특히 최근 세계보건기구(WHO)에서 발표한 종양 분류에 따르면 유전자 변이로 규정되는 종양의 진단이 점차 확대되고 있다. 그 결과 NGS 결과에 근거하여 최종 병리진단이 내려지는 사례가 늘어나고 있다. 또한 유전자 변이 해석 시 널리 언급되는 OncoKB[21]는 유전자 변이를 '진단' 수준 Dx1(진단에 필요), Dx2(진단을 지원), Dx3(시험적 진단)으로 분류하는 방식으로 혈액암 진단에 관련된 정보를 제공한다. 이 같은 추세는 고형암 진단 시에도 머지않아 반영될 것으로 예상된다. 골·연부조직 육종, 신세포암, 중추신경계 종양을 예로 들어 이들의 진단 시 NGS 적용을 간략하게 논의하고자 한다.

1) 골·연부조직 육종

절반 이상의 연부조직 육종과 약 4분의 1의 골 종양이 반복적인 유전자 변이를 갖고 있다는 점에서[22], 분자분석은 골·연부조직 육종을 평가할 수 있는 강력한 진단도구이다. NGS 사용 시의 장점은 다수 유전체 영역의 동시검사, 낮은 수준의 종양 샘플 요건, 결과의 직관적 시각화 등 몇 가지가 있다[23]. 육종 진단 목적의 NGS 패널은 다양한 육종 유형의 유전자 변이를 아우르는 융합, 증폭, 결손 및 점 돌연변이 등의 탐지를 위한 프라이머를 활용한다. 실제 진료 과정에서 병리학자들은 NGS가 감별진단을 확증 또는 배제하는 방식으로 정확한 진단을 제공하는 사례를 접하곤 한다. 일부 사례는 심지어 NGS 분석 후 현미경 검사 상에서 예상치 못한 새로운 진단으로 밝혀지기도 한다[24].

NGS 분석은 다음과 같이 골·연부조직 육종의 감별진단에 적용될 수 있다. (1) 저등급 중심부 골육종(MDM2) vs. 섬유이형성증(GNAS), (2) 연골모세포형 골육종(염색체 불안정성) vs. 연골육종(IDH1/2), (3) 악성말초신경초종양(CDKN2A) vs. 비정형 신경섬유종, (4) 지방육종(MDM2) vs. 비정형 다형성 지방종성 종양(RB1), (5) 포상횡문근육종(PAX3/7::FOXO1) vs. 배아형횡문근육종(RAS-MAPK 경로 상의 돌연변이), (6) 불확실한 분화도의 종양(유잉 육종, EWSR1-비-ETS 융합이 있는 원형세포 육종, CIC-재조절 육종, BCOR 유전자 변이가 있는 육종, 활막육종, 포상연부육종, 골외 점액성 연골육종, 연부조직의 투명세포육종, 등).

2) 신세포암

NGS 기반 유전자 패널 검사는 분자적으로 정의된 신세포 암(RCC)의 병리진단 목적으로 권장될 수 있다. 여기에는 최근 WHO의 2022년도 분류에 따라 푸마르산염 수산화효소(FH) 결핍 RCC, 석신산염 탈수소효소(SDH) 결핍 RCC, TFE3 재배열 RCC, TFEB 재배열 또는 TFEB 증폭 RCC, ELOC (이전 TCEB1) 변이 RCC, SMARCB1 (INI1) 결핍 RCC, ALK 재배열 RCC 등이 포함된다[25]. 이들 신장 종양의 분자 변이는 다음과 같다. FH 결핍 RCC의 이중대립형질 FH 돌연변이/ 비활성화, SDH 결핍 RCC의 SDH 유전자(가장 흔하게는 SDHB, 뒤이어 SDHA 및 SDHC, 그리고 드물게 SDHD) 가운데 하나의 비활성화 돌연변이, TFE3 재배열 RCC의 TFE3 전위, TFEB 재배열 RCC의 TFEB 전위, TFEB 증폭 RCC의 TFEB 증폭, ELOC(이전 TCEB1) 변이 RCC의 TCEB1 Y79에서만 일어나는 비활성화 돌연변이, SMARCB1(INI1) 결핍

RCC 의 22q11.23 위치의 전위 또는 결손, ALK 재배열 RCC 의 ALK 전위. 추가하여 NGS 기반 유전자 패널 검사는 특유의 분자 변이가 있으며 형태학적으로 규정된 신장 종양의 경우에도 권장될 수 있다. 투명세포 RCC는 염색체 3p 결손과 더불어 나머지 VHL 유전자의 불활성화 돌연변이 또는 메틸화를 특징으로 한다. 유두상 RCC는 흔히 염색체 7과 17 획득, Y 염색체 결손과 더불어 저등급 종양에서의 MET 변이를 보여준다. 비염색 (chromophobe) RCC는 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21 및 Y 등 다수의 염색체 결손을 보인다. 호산성 고형 및 낭종 RCC는 TSC 유전자 돌연변이 또는 이중대립 형질 결손을 보일 수 있다.

3) 중추신경계 종양

NGS과 같은 연구 기법이 개발됨에 따라 뇌종양의 분자적 및 임상병리학적 특성에 대한 이해는 크게 발전해왔다. 이 같은 변화를 토대로 2016년 WHO 중추신경계(CNS) 종양 분류 개정본 제4판[26] 및 cIMPACT-NOW[27] 발표 이후, 2021년 WHO CNS 종양 분류 제5판[28]에 WHO 뇌종양 분류 내 종양의 분자유전적 특성이 모두 포함되었다. 2021년 CNS WHO 분류 상 신경교종, 신경교 신경세포종양, 뇌실막세포종, 배아성 종양(수모세포종 등), 수막종과 같은 분자유전적 특성이 진단기준에 새롭게 포함되었다. 진단기준에 포함된 분자유전적 특성은 단일 검사(염기서열분석, 형광제자리부합법 등)로 식별할 수 있는 특징에서부터 특정 경로와 관련한 다양한 유전자를 통합적으로 식별해야 하는 특징 외에도 염색체팔 수준의 복제 수 변이를 식별하는 특징까지 다양하다. 이들 특성을 모두 아우르기 위해서는 NGS 검사가 필수적이다. 게다가 해당 분자 분류는 종양의 진단을 결정하고 나아가 치료 전략을 결정하는 WHO 뇌종양 등급을 결정한다. NGS 검사 없이 기존의 조직병리학적 형태적 분류만 사용할 경우 환자의 치료 전략을 잘못된 방향으로 이끌 수 있다.

권고안 3. 고형암의 재발 혹은 약제 내성 발현시 NGS 기반 유전자 패널검사의 반복 시행을 권고할 수 있다.

다양한 발암 종양 유전자를 대상으로 표적 약제의 사용이 늘어나면 불가피하게 획득 내성이 발생한다. 대표적으로 지난 10년에 걸쳐 3세대 표피성장인자 수용체(EGFR) 티로신 키나아제 억제제(TKI)인 오시머티닙(Osimertinib)이 성공적으로 개발되었다[29]. 오시머티닙은 1세대 또는 2세대 EGFR TKI를 이용한 치료에 실패했을 때 EGFR 의 codon 790에서 트레오닌의 메티오닌으로의 돌연변이(T790M 돌연변이)가 획득된 환자들을 위해 개발되었다[30]. 따라서 1세대 또는 2세대 EGFR TKI를 이용한 치료가 실패했던 환자를 대상으로 치료 결정 시 EGFR T790M 변이를 탐지하는 것이 매우 중요했다[8]. EGFR T790M 외에도 ERBB2 증폭, MET 증폭과 같은 다른 유형의 획득 내성 기전이 NGS를 통해 밝혀졌다[31]. 이러한 내성 기전의 발견을 고려하여 최근에는 치료 중인 종양조직 외에도 액체 생검 샘플에서 획득 내성을 탐지하기 위해 NGS를 반복해서 이용하기 시작했다.

일반적으로 획득 내성은 다음과 같이 두 개의 범주로 분류할 수 있다. 1) 표적 유전자 돌연변이와 같은 표적 의존적 획득 내성, 2) 우회 경로의 유전자 변이와 같은 표적 비의존적 획득 내성[32]. EGFR

T790M 돌연변이 외에도 EGFR C797S 돌연변이는 오시머티닙에 대한 가장 흔한 EGFR 의존적 내성 기제 가운데 하나이다[33]. MET 증폭은 NSCLC의 종양유전자 주도 하위집단에서 우회 경로 내성 기전의 또 하나의 유형이다[34]. 모든 NSCLC 사례의 3%~7%에서 발생하는 EML4::ALK 융합은 현재 치료 경험이 없는 ALK 양성 NSCLC 환자를 위한 표준 치료제이자 2세대 ALK TKI인 알렉티닙(Alectinib) 또는 브리가티닙(Brigatinib)으로 치료하고 있다[35-37]. 약제와 활성부위의 결합에 영향을 미치는 용매단 돌연변이 ALK G1202R은 가장 흔한 표적 의존적 돌연변이다[38]. NGS를 이용한 ALK G1202R 돌연변이 탐지는 차후 롤라티닙(Lorlatinib)에 대한 주요 반응을 예측할 수 있게 해준다. NTRK 융합은 암종 불문 발암 종양 유전자로 발견 확률이 고형암의 1%에도 미치지 못한다. 임상 진료에 라로트렉티닙(Larotrectinib)과 엔트렉티닙(Entrectinib)이 도입됨에 따라 여러 표적 의존적 점 돌연변이가 NGS를 통해 확인되었다[19,20]. 리포트렉티닙(Repotrectinib)(TPX- 0005)은 과거에 NTRK 표적 TKI로 치료를 받았고 표적 의존적 TRK 돌연변이를 지니고 있는 환자를 상대로 항암 효능을 보였다[39].

2000년대 이후 NGS의 임상적 활용은 발암 종양 유전자 (driver oncogene) 탐지의 영역 너머로 확대되어 왔다. 획득 내성과 관련한 새로운 표적 발견에 발판을 마련했고 차세대 표적치료제를 위한 잠재적 표적으로의 귀중한 통찰력을 제공했다. 하지만 반복적인 NGS 검사에는 여러 제한점이 있음이 분명하다. 이러한 제한점에는 비용의 증가, 반복적 종양 생검의 어려움, 시술 관련 위험성 등이 있다. 뿐만 아니라 내성 단계에서 치료 가능한 표적을 찾을 가능성은 특정 암 유형 및 약제, 그리고 약제의 가용성에 따라 편차가 있다. 그럼에도 불구하고 NGS가 표적치료제로 치료 실패를 경험했던 환자의 후속치료 결정 시 중요한 역할을 할 수 있다는 점은 분명하다.

2. 질문 2. 한국에서 적용 가능한 유전자 분류 수준을 어떻게 결정해야 하는가?

NGS 기술의 발전으로 발암 돌연변이의 식별이 촉진되었고 암 치료에 있어서 조직 기반 접근방식에서 분자 기반 접근방식으로의 전환이 촉발되었다. 그와 동시에 표적치료제가 등장하면서 종양의 기원과 상관 없이 유전자 변이에 근거한 치료가 가능해졌다. “암종 불문 항암제”로 알려진 이 개념은 최근 연구에서 유망한 결과를 보여주었고 암 표준치료에 있어서 중요한 요소가 되었다. 현재 미 FDA에서 승인한 암종 불문 항암제는 표 2에 정리되어 있다[9-20, 40].

임상연구의 근거 수준과 임상적 이득을 모두 고려하여 위원회 위원들은 KPMNG 분자 표적의 임상적 유용성 척도(K-CAT)를 활용하여 단계별로 각각의 암 유형에 대하여 치료 가능한 유전자를 분류하였다. 또 우리는 자궁내막암의 POLE 과 같이 임상적으로 유의하여 검사가 필요한 특정 유전자를 포함시켰다. NSCLC, 유방암, 식도암, 위암, 대장암, 두경부암, 췌장암, 담도암, 자궁내막암, 요로상피암, 신장암의 치료 가능한 유전자 목록은 표 3~17에 정리되어 있다[11-15,29,36,37,41-190]. 각각의 표에는 1~3A 단계에 해당하는 유전자가 포함되어 있다.

표 2. 미 FDA에서 승인한 종양 불문 항암제 승인을 받은 유전자 변이 목록

유전자/변이	맞춤형 치료제	K-CAT	참고자료
<i>NTRK</i> fusion	엔트렉티닙 라로트렉티닙	1	[19,20]
<i>BRAF</i> V600E	다브라페닙+트라메티닙 (대장암은 제외)	1	[11-17]
<i>RET</i> fusion	셀퍼카티닙	1	[18]
MSI-H/MMR-D	펨브롤리주맙	1	[9,40]
TMB-H	펨브롤리주맙	1	[10]

3. 추가 주제

1) 상동재조합결핍(HRD)

유전체 불안전성은 암발생의 가장 흔한 특성 중 하나이고 DNA복구결손은 암의 특징 (cancer hallmarks) 중 하나로 알려져 왔다[191]. HRR은 DNA 이중가닥 절단 및 DNA interstrand crosslinks 복구 시 기능하는 일련의 상호 연관된 경로이다[192]. HRR 과정에 관여하는 중요한 유전자로는 BRCA1, BRCA2, RAD51, RAD51C, RAD51D, ATM, ATR, PALB2, MRE11, NBS1, BARD1, CHEK1, CHEK2 등이 있다[193,194]. 단, HRR 과정과 연관이 있는 것으로 알려진 유전자 목록은 지속적인 연구를 통해 계속해서 바뀌고 있다는 사실에 주목해야 한다. HRR 경로 상의 결함은 유방암, 난소암, 전립선암, 췌장암 등 여러 암과 연관이 있었고[117,142,153,195] HRD는 종양이 백금 기반 화학요법과 PARP 억제제에 더욱 민감하게 만들 수 있다[196,197]. 따라서 이들 약제가 제공하는 임상적 이득을 극대화하기 위해서는 HRD 상태를 결정하기 위한 방법을 개발하는 것이 중요하다.

HRD 분석을 위해 사용 가능한 검사는 다음의 세 가지 주요 범주로 나뉜다: (1) HRD의 원인 관련 검사 (돌연변이/메틸화 염기서열분석), (2) 현재의 상동 재조합 상태 (기능 검사), (3) 이전 HRD 노출 (유전체 반흔). 각각의 암 유형 (난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암)에는 다른 검사가 필요하다.

난소암과 유방암에 대한 PARP 억제제 반응을 예측하는데 있어서는 생식세포 BRCA 1/2 돌연변이 검사가 유용하다[76,143-146,198]. 난소암의 경우, 종양(생식세포와 체세포 통합)과 더불어 체세포 BRCA 1/2 돌연변이 검사는 PARP 억제제 치료의 이득이 있는 환자 집단을 높은 신뢰도로 식별함으로써 양호한 임상적 타당성을 제공한다[146-148]. 난소암의 경우, PARP 억제제 반응을 예측하기 위한 목적의 BRCA가 아닌 각각의 HRR 유전자에 대한 돌연변이 검사의 이득과 관련한 근거는 여전히 불충분하다. BRCA 1/2 돌연변이가 없는 난소암 환자의 PARP 억제제 반응을 예측하는데에는 유전체 불안전성 점수(Genomic Instability scores, GIS) 또는 이형접합성 소실(LOH) 점수를 활용한 HRD 검사가 유용하다[142,144,146].

현재까지 PARP 억제제 반응을 예측하기 위한 HRD 기능 검사를 시행하는 것의 이득에 대한 근거는 불충분하다. 그러나, HRR 유전자 검사 및 유전체 검사와 함께 HRD 기능 검사를 사용하는

것의 잠재력은 평가되어야 한다. HRD 상태를 평가할 수 있는 다수의 NGS 검사법이 있었지만 임상적으로 인정 받은 검사는 극소수이고 평가 기준과 같은 해당 검사법의 기술적 세부사항은 불확실하다. 전장유전체시퀀싱(WGS), 전장엑솜시퀀싱(WES), 표적 시퀀싱 등 다양한 유형의 NGS 데이터를 이용하여 HRD 상태를 측정하고자 다양한 방법론적 접근이 제안되었다[203,204]. 하지만 통합적인 척도의 부재는 여전히 그 신뢰성과 일관성을 검증하는데 있어서 도전과제로 남아 있다. WGS 가 아직 HRD 진단에 승인되지 않았지만 머지않아 HRD 진단을 위한 유망한 도구가 될 가능성이 있다.

2) 고빈도-현미부수체 불안정성/불일치 복구 결함

MSI-H/MMR-D 는 면역관문억제제(ICI) 치료의 적합성을 가늠할 수 있는 중요한 바이오마커가 되었다. 이는 미 FDA 가 종양 유형과 상관 없이 절제 불가능하거나 전이성인 MSI-H/MMR-D 고형암 환자를 치료할 목적으로 ICI 를 승인한 결과이다[9,40,205]. NGS 가 등장하기 전에는 환자의 종양 및 대조군 비종양조직 내 특정 현미부수체 부위에 대한 중합효소 연쇄반응(PCR) 기반 평가가 최적의 방법으로 받아들여졌다. 그럼에도 불구하고 PCR 기반의 MSI 검사는 선택된 현미부수체 부위(일반적으로 5~8 곳)가 모든 영향을 받은 현미부수체 부위를 검사할 수 없기 때문에 경우에 따라 잘못된 결과를 내놓을 우려가 있다[206]. 그렇지 않으면 MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 와 같은 MMR 단백질의 IHC 를 통해 MMR-D 를 유추할 수 있다. MMR-결함 종양은 대부분 MMR 단백질 발현의 소실을 보이기 때문이다. 하지만 IHC 방식의 MMR-D 탐지에는 한계가 있다. MMR 유전자의 병원성 미스센스 돌연변이 또는 프레임 내 삽입/결손 돌연변이를 지닌 특정 종양은 여전히 온전한 MMR 단백질 발현을 보일 수 있고 염색이 제대로 되지 않은 경우 해석상의 오류가 발생할 수 있다. NGS 는 현재 임상 현장에서 널리 사용되고 있기 때문에 NGS 가 임상 현장에서 MSI-H/MMR-D 탐지에 사용될 수 있는지 여부를 놓고 연구가 진행되어 왔다. 다수의 검증 연구 결과 NGS 가 MMR 유전자에 영향을 미치는 병원성 돌연변이 또는 병원성일 가능성이 있는 돌연변이를 정확하게 탐지할 수 있고 MMR-D 여부를 신뢰할 수 있는 수준으로 결정할 수 있다는 사실이 입증되었다. 따라서 NGS 가 표준 PCR 기반 MSI 검사를 대체할 수 있다는 점에 의견이 일치하고 있다. NGS 는 다양한 방식으로 MSI-H/MMR-D 를 탐지할 수 있다[207]. NGS 데이터를 활용하여 MSI-H/MMR-D 를 탐지할 수 있는 여러 계산도구가 있는데 mSINGS [208], MSIsensor [209], MANTIS [210], MOSAIC [211] 등이 그것이다. 더욱이 NGS 는 환자의 대조군 정상조직이 없는 상황에서도 MSI-H/MMR-D 를 탐지할 수 있다[212,213]. 게다가 NGS 검사를 통해 탐지한 병원성 또는 병원성일 가능성이 있는 MMR 유전자 돌연변이는 린치 증후군(Lynch syndrome) 진단을 위해 생식세포 유전자 검사를 받아야 할 후보자를 선별하는데 사용될 수 있다. 마지막으로 NGS 기반 MSI-H/MMR-D 검사는 MMR IHC 또는 PCR 기반 MSI 검사를 정기 검사로 수행하지 못한 종양 유형의 면역요법 적합성 관련 정보를 제공할 수 있다.

3) NGS 패널을 활용한 TMB 분석

ICI 는 오래 지속되는 항종양 면역반응을 강화해주고 생존기간을 연장시킬 수 있다[214]. 하지만 일부 환자만이 면역요법에 극적인 반응을 보이기 때문에 면역요법에 반응하는 환자를 구별하기

위해서는 programmed death-ligand 1 (PDL 1) 발현, MSI-H/MMR-D 및 TMB-H 와 같은 반응예측 바이오마커를 찾는 것이 필수적이었다[215-217]. TMB 는 유전체 염기서열의 메가베이스(Mb) 당 체세포 돌연변이(mut) 수로 정의된다[217]. TMB 는 주조직적합성 복합체(MHC)에 대해 종양세포 표면에 면역원성 네오펙타이드가 보이도록 하는 대리 지표이며 MHC 는 ICI 에 대한 항종양 면역반응에 영향을 미친다[218,219].

2020 년 6 월 미 FDA 는 FoundationOneCDx 검사에 의해 확인된 TMB-H (≥ 10 mut/Mb) 고형 종양을 가진 성인 및 소아 환자를 대상으로, 절제 불가능하거나 전이성 질환이며 이전 치료 후 질병이 진행되었고 만족스러운 치료 대안이 없는 경우 팜브롤리주맵(Pembrolizumab)을 승인했다[220]. 따라서 TMB 결과값을 결정하고 TMB-H 종양을 식별하는 것은 임상적 NGS 분석에 있어서 매우 중요한 측면이다.

비록 TMB 산출이 검사별로 편차가 있을 수 있지만 최적의 TMB 추산 방법은 종양조직과 대조군 정상조직 샘플을 이용한 WES 이다. 하지만 WES 는 임상현장에 적용하기에 시간과 비용 측면에서 제약이 따르므로 임상에서 사용하는 표적 NGS 패널 검사로부터 TMB 를 산출할 수 있는 분석방법 및 알고리즘이 개발되었다[221,222]. 표적 NGS 패널 검사는 보통 엑손 부위의 매우 제한적인 크기(약 1~2 Mb)만을 담당하므로 잡음 변이 및 포르말린 고정 조직으로 인한 artifact 를 걸러내기 위해 정교한 생물정보학 알고리즘과 통계방법이 적용되어야 한다. 현재 국내에서 대다수 표적 유전자 패널로 수행되고 있는 종양 단독 시퀀싱의 경우, TMB 과대평가를 피하기 위해 공개 데이터베이스의 유전체 정보 또는 일반인들의 대립유전자 빈도 관련 데이터를 활용하여 생식세포 변이를 걸러낸다. 여러 연구 결과, 표적 NGS 패널 검사를 통해 평가된 TMB 와 분석기법을 활용하여 WES 로 산출된 TMB 사이에 높은 상관관계가 있음이 밝혀졌다[221,222].

현재 병원에서 활용 중인 표적 유전자 패널은 변이 검출을 위한 분석 도구가 저마다 다르고 TMB 산출에 사용할 변이를 선택하기 위해 다양한 필터링 기준을 적용하기 때문에 TMB 결과값이 검사별로 편차가 있고 TMB-H 기준 또한 다양하다[223]. 또한 TMB 결과값의 분산 및 TMB-H 기준은 심지어 동일한 패널로 TMB 를 산출하는 경우라 하더라도 종양 유형별로 다르다. 일반적으로 TMB-H 종양을 정의할 때 TMB 가 10 mut/Mb 이상인 것으로 잡았으나 신뢰할 수 있는 TMB-H 값은 검사 패널마다 다를 수 있고 TMB 추정치를 해석할 때 주의를 기울여야 한다. 일부 연구에서는 보수적으로 17-20 mut/Mb 의 TMB 가 TMB-H 이자 면역요법 후보가 되는 것으로 여겨진다[224]. 그러므로 종양 NGS 패널로 TMB 분석을 더욱 정밀하게 적용하기 위해서는 검사 패널간 TMB 분석 표준화, 다양한 검사를 통한 TMB-H 종양 검증, 신뢰할 수 있는 TMB-H 기준 수립이 필요할 것이다.

4) 혈액샘플을 이용한 ctDNA 기반 유전자 패널 검사의 임상적 유용성 및 제약

고형암에서 식별되며 약물치료가 가능한 종양 유전자가 늘어나고 있기 때문에[225] ctDNA 기반 접근방식은 종양조직 유전자형의 식별을 촉진하기 위한 대안적 접근방식으로 사용될 수 있다. 하지만 ctDNA 는 다양한 분석 전 요인 및 분석 방법론의 영향을 받을 수 있다[226]. ctDNA 탐지율이

종양 부하와 밀접한 관련이 있고 ctDNA의 혈장 수준, 검사 민감도, 종양의 생물학적 특징 등 다양한 요인의 영향을 받기 때문에 ctDNA 검사에서 음성의 결과가 나왔다고 해서 꼭 실제로 음성인 것을 의미하지는 않을 수 있다. 특히 ctDNA 분석은 종양세포에서 추출한 DNA 상에서만 수행되므로 낮은 분석 민감도가 발생할 수 있다[227]. 최근 연구에 따르면 유전자 융합 및 접합 변이는 RNA 전사체로 염기서열 분석할 때 상대적으로 높은 탐지율을 보인다[228,229]. 또한 복제수변이(CNV)의 경우, ctDNA 분획에 대한 의존도 때문에 CNV의 존재 여부를 결정하는 것이 여전히 도전과제이다[230,231]. 그러한 이유에서 ctDNA 기반 검사 보고서에는 임상가가 해당 보고서를 문제 없이 해석할 수 있도록 분석 전 요소, 염기서열 분석결과, 생식세포 변이와 관련한 잠재적 요인, 검사의 제약 등의 필수요소가 포함되어야 한다[232].

ctDNA 기반 유전형 분석은 조직 유전형 분석에 상호보완적으로 또는 특정 상황 하에서는 첫 번째 선택으로 이용될 수 있다. ctDNA 기반 유전형 분석은 조직 기반 유전형 분석과 비교했을 때 짧은 처리시간, 침습성, 추적관찰의 실현가능성 측면에서 장점이 있다[233-235]. 조직 기반 유전형 분석은 조직 접근성 또는 종양 순도에 따라 영향을 받을 수 있는 제약이 있다. 따라서 빠르게 성장하는 공격성 종양에서 샘플 확보가 어렵거나 지연될 것으로 예상되는 경우, 1차 유전형 분석 방법으로 ctDNA 기반 유전형 분석을 진행할 수 있다. 추가적으로 새로운 내성 기전 평가를 목적으로 ctDNA 기반 유전형 분석을 먼저 시행하는 방식이 선호될 수 있다[236]. 또한 ctDNA 기반 유전형 분석은 종양 유전형 분석이 불완전하거나 불확실한 조직 적정성 때문에 부적절한 결과가 예상되는 경우에 보완적 방법으로서 조직 기반 유전형 분석과 동시에 또는 순차적으로 활용될 수 있다[237].

ctDNA 염기서열에 대한 유전형 분석에 앞서 예후 바이오마커로 혈장내 세포 유리 DNA (cell-free DNA, cfDNA) 농도를 이용할 수 있다[238,239]. ctDNA 검사의 민감도는 종양의 원발 부위와 종양 유형에 따라 다르며 임상 목적으로 ctDNA 검사 적용 시 고려되어야 한다[240]. 마찬가지로 종양의 전이 부위는 ctDNA 탐지에 영향을 미치며 ctDNA 검사 활용 시 고려되어야 한다[241]. 그 외에도 ctDNA 검사를 통해 평가된 MSI-H/MMR-D 및 TMB-H는 폭넓게 연구되었다 [242-244]. ctDNA를 이용한 MSI 탐지와 TMB 산출의 정확성을 개선하고 ctDNA 검사로 평가한 MSI-H/MMR-D 및 TMB-H의 신뢰성 있는 기준을 설정할 수 있다면 ctDNA 검사 활용은 더욱 확대될 것으로 예상된다.

표 3. 진행성 비소세포폐암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
<i>EGFR</i>	Exon 19 in-frame deletions, L858R, G719X, L861Q, S761I	30-46	1	[41-45]
	T790M	50 (of treated <i>EGFR</i> mutant NSCLC)	1, R	[29,46,47]
	Exon 20 in-frame insertion	3	1	[48,49]
<i>BRAF</i>	V600E	2-4	1	[12,13,50]
<i>ALK</i>	Rearrangement/Fusions	3-5	1	[36,37,51,52]
<i>KRAS</i>	G12C	13	1	[53,54]
<i>MET</i>	Exon 14 in-frame deletions	3-4	1	[55,56]
	Exon 14 splice mutations			
	Amplification	3-5	2	[56]
<i>RET</i>	Rearrangement/Fusions	1.7	1	[57,58]
<i>ROS1</i>	Rearrangement/Fusions	2.6	1	[59,60]
<i>ERBB2</i>	Exon 20 in-frame insertion	2.3	1	[61-64]
	Amplification	2.4-38	2	[65,66]

표 4. 진행성 유방암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
<i>ERBB2</i>	Amplification	15-20	1	[67-71]
	Oncogenic mutations	4	2	[72,73]
<i>PIK3CA</i> ^{a)}	Oncogenic mutations	30-40	1	[74,75]
<i>BRCA1/2</i>	Germline oncogenic mutations	4	1	[76,77]
<i>BRCA1/2</i> ^{b)}	Somatic oncogenic mutations ^{c)}	3	2	[78-80]
<i>PTEN</i>	Oncogenic mutations	7	2	[81,82]
<i>ESR1</i>	Oncogenic mutations (mechanism of resistance)	10	R	[83]
<i>AKT1</i>	E17K	5	2	[82,84]
<i>PALB2</i> ^{d)}	Germline oncogenic mutations	0.5-1	2	[79,85]

^{a)} 호르몬 수용체 양성, HER2 음성이고 E542K, E545A, H1047R, H1047Y, Q546E, H1047L, Q546R, E545G, E545D, E545K, C420R 등의 돌연변이가 있는 유방암에만 적용된다. 이 범주에 포함되지 않은 다른 발암 돌연변이들도 있으나 다른 돌연변이가 PI3K 억제제 치료에 대한 반응과 관련이 있는지 여부는 알려져 있지 않으므로 주의가 필요하다. ^{b)} 생식세포 *BRCA* 돌연변이가 있는 환자를 상대로 PARP 억제제 3상 임상시험이 진행되었고 그 치료효과가 확인되었다. 일부 연구에서는 체세포 *BRCA* 돌연변이가 있는 환자를 상대로 PARP 억제제의 효과가 보고되었고 체세포 종양 염기서열분석은 여러 생식세포 *BRCA* 돌연변이를 식별할 수 있다. ^{c)} *BRCA 1/2* 외에도 *ATRX*, *BLM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCA/C/D2/E/F/G/L*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD50* 등 상동재조합결핍과 관련한 여러 유전자가 존재한다. 비록 각 유전자의 발견 빈도는 매우 낮지만 모두 합칠 경우 모든 유방암에서 발견되는 비율은 약 8%에 이른다. ^{d)} 유방암 환자의 HRD와 관련하여 다수의 생식세포 돌연변이가 존재하지만 본 표에는 가장 빈번하게 발생하는 생식세포 발암 돌연변이 두 가지만 포함하였다.

표 5. 진행성 식도암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
<i>ERBB2</i>	Amplification	3.9-10	2	[86]

표 6. 진행성 위암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
<i>ERBB2</i>	Amplification	15	1	[87-89]
<i>FGFR2</i> ^{a)}	Amplification	5	2	[90]
<i>MET</i>	Amplification	2-5	2	[91]
<i>EGFR</i>	Amplification	5-10	3A	[92]

ctDNA, 순환종양 DNA. ^{a)} ctDNA 분석에 의한 *FGFR2b* 과발현 또는 *FGFR2* 증폭.

표 7. 진행성 대장암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
<i>KRAS</i>	Oncogenic mutations	40	R	[93,94]
<i>NRAS</i>	Oncogenic mutations	3-5	R	[95,96]
<i>BRAF</i>	V600E	5-10	1	[96-98]
Mismatch repair deficiency	MSI-H/MMR-D	4-5	1	[99,100]
<i>ERBB2</i>	Amplification	4-5	1	[101]
<i>KRAS</i>	G12C	3	2	[102,103]
<i>POLE</i>	Exonuclease domain mutations	1-3	2	[104-106]

표 8. 진행성 두경부암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%) ^{a)}	K-CAT	참고자료
<i>NOTCH1, 2, 3</i>	Oncogenic mutations	10-12	2	[107,108]
<i>ERRB2</i>	Amplification	30-40	2	[109-111]
<i>FGFR1, 3</i>	Amplification/Oncogenic mutations	1-7	2	[112-114]
<i>MET</i>	Amplification	1	3A	[115,116]

^{a)} 상기 유병률은 두경부암의 다양한 하위 유형 가운데 대표적인 하위 유형의 유병률이다.

표 9. 진행성 췌장암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
<i>BRCA 1/2</i>	Germline oncogenic mutations	1-4	1	[117,118]
<i>PALB2</i>	Oncogenic mutations	0.6	2	[118]
<i>KRAS</i>	G12C	2-3	2	[119,120]
<i>PIK3CA</i>	Oncogenic mutations	3	3A	[121]
<i>ERBB2</i>	Amplification/mutations	1-2	3A	[72,122]
<i>ALK</i>	Rearrangement/Fusions	< 1	3A	[123]
<i>NRG1</i>	Rearrangement/Fusions	1	3A	[124]
<i>ROS1</i>	Rearrangement/Fusions	< 1	3A	[125]

표 10. 진행성 담도암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
<i>IDH1</i>	Oncogenic mutations	10-23	1	[126,127]
<i>FGFR2</i>	Rearrangement/Fusions	8-14	1	[128-130]
<i>BRAF</i>	V600E	5	1	[14,15]
<i>ERBB2</i>	Amplification	10	2	[131-133]

표 11. 진행성 자궁내막암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
<i>ERBB2</i>	Amplification	30 (uterine serous carcinoma)	2	[134]
<i>AKT1</i>	E17K	2	2	[84]
<i>POLE</i> ^{a)}	Oncogenic mutations	5-15	NA	[135,136]
<i>TP53</i> ^{a),b)}	Oncogenic mutations	5-15	NA	[135]

a) 분자 분류에 기초한 자궁내막암의 보조 치료. b) p53 소실 검출에 있어서 NGS의 제한적 coverage를 고려하면 IHC를 병용하는 접근방식이 권장된다. TCGA 접근방식을 취하게 되면 자궁내막암(EC)은 다음과 같이 네 개의 서로 다른 분자 그룹으로 계층화된다[137]; (1) 초돌연변이형(> 100 mut/Mb)이며 DNA 중합효소 엡실론(*POLE*) 초돌연변이(*POLEmut*)의 엑소뉴클레아제 도메인에 병원성 변이가 있는 하위 그룹, (2) 과돌연변이형(10-100 mut/Mb)이며 현미부수체가 불안정한 하위 그룹, (3) 체세포 복제 수가 높고 TP53의 병원성 변이 빈도가 높은 하위 그룹, (4) MMR가 정상이고 체세포 복제 수 변경이 낮으며 돌연변이 부하가 낮은 하위 그룹. 이들 대리지표에 관한 포괄적 연구 결과 임상 경과와의 높은 상관관계가 확인되었고 그에 따라 이들의 예후 가치가 입증되었다[138-140]. *POLEmut* 자궁내막암은 대체적으로 탁월한 임상 경과를 보인 데 반해 p53-abn 자궁내막암은 위험 범주, 보조 치료 유형, 종양 유형 또는 등급과 상관 없이 가장 나쁜 경과를 보였다. 보조화학요법은 p53mut 자궁내막암 환자에게 도움이 되는 한편 *POLEmut* 자궁내막암 환자를 대상으로는 치료의 단계적 축소를 모색하고 있으며[138] 이는 양호한 결과를 보이고 있다[141]. 결과적으로 모든 EC 병리검체는 조직학적 유형과는 상관 없이 표적 종양 시퀀싱(*POLE* 핫스팟 분석)과 더불어 p53 및 MMR 단백질(MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)에 대한 IHC 염색을 활용하여 분자 분류를 거쳐야 한다. 현재 국내에서는 *POLE* 핫스팟 분석이 불가능하고 대부분의 NGS 패널이 *POLE* 유전자를 포함하고 있지만 이는 권고안에 포함되어 왔다. 더욱이 IHC가 p53 돌연변이 식별에 있어서 확실한 역할을 수행하고 있고 p53 기능의 모든 소실을 식별하기에 *TP53*에 대한 NGS 표적 시퀀싱이 불충분하므로 NGS 검사보다도 p53에 대한 IHC 확인이 우선사항으로 권장된다.

표 12. 진행성 난소암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
<i>BRCA 1/2</i>	Oncogenic mutations	5-15	1	[142-149]
HRD score	GIS, LOH	50	1	[142-144,146,148]
<i>AKT1</i>	E17K	2	2	[84]

GIS, 유전체 불안정성 점수; HRD, 상동재조합결핍; LOH, 이형접합성 소실.

표 13. 진행성 요로상피암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
<i>FGFR3</i>	Oncogenic mutations	13-15	1	[150]
<i>FGFR2</i>	Rearrangement/Fusions	Unknown	1	[150]
<i>ERCC2</i>	Oncogenic mutations	9-12	3A	[151,152]

myChoice CDx (미리어드제네틱스社)의 GIS는 LOH 점수, 대규모 전이(large-scale transitions), 텔로미어 대립유전자 불균형(telomeric allelic imbalance, TAI)의 총합이며 HRD 양성 여부를 결정하는 GIS 기준은 42로 정해졌다[199,200]. 지금까지 GIS는 난소암과 관련하여 1차 치료 무작위배정 대조군 임상시험에서 평가된 유일한 유전체 기반 검사이다[142,143]. LOH 검사(FoundationOne CDx, 파운데이션메디신社)는 NGS를 활용하여 유전자 LOH 비율을 결정하고 16% 이상일 때 LOH가 높은 것으로 규정하고 있으며 암 게놈 아틀라스(TCGA) 데이터를 참조한다[201]. 전이성 췌장암의 경우, 1차 백금 기반 화학요법 후 종양이 진행되지 않은 환자의 유지 치료로서 PARP 억제제의 잠재적 이득을 평가할 때 생식세포 *BRCA 1/2* 돌연변이 검사가 권장된다[117].

표 14. 진행성 전립선암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
BRCA2	Germline and/or somatic oncogenic mutations	3-13	1	[153,154]
BRCA1	Germline and/or somatic oncogenic mutations	1	1	[153,154]
ATM	Oncogenic mutations	6-7	1	[153,154]
BRIP1, BARD1,	Oncogenic mutations	< 1-5	1	[153,154]

표 15. 진행성 신장암의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
VHL	Germline oncogenic mutations	0.2	1	[155]
FH	Germline oncogenic mutations	0.5	3A	[156,157]
ALK	Rearrangement/Fusions	0.3-0.5	3A	[158]

표 16. 진행성 흑색종의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
BRAF	V600E/K	35-50	1	[11,159-162]
	V600 (V600E/K 제외)	~5	1	[163]
KIT	D579del and 12 other oncogenic mutations	1-7	2	[164,165]
NRAS	Oncogenic mutations	~20	2	[166,167]
BRAF	Rearrangement/Fusions	3-7	3A	[168,169]
	K601, L597	< 1	3A	[170-173]

표 17. 진행성 육종의 K-CAT에 따른 1/2/3A 단계 유전자 변이 목록

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT	참고자료
KIT	Oncogenic mutations	~75-80 (GIST)	1	[174,175]
PDGFRA	Oncogenic mutations	~8-10 (GIST)	1	[175-177]
PDGFB	Rearrangement/fusions, mostly PDGFB::COL1A1	~90 (DFSP)	1	[178-179]
ALK	Rearrangement/Fusions	~50 (IMT)	1	[180-182]
SMARCB1	Deletion	~83 (ES)	2	[183]
IDH1	Oncogenic mutations	~65 (chondrosarcoma)	2	[184]
TSC2	Oncogenic mutations	~30 (PEComa)	2	[185,186]
MDM2	Amplification	~90 (WDLPS/DDLPS); Frequent in IS, low grade OSA	2	[187,188]
CDK4	Amplification	~90 (WDLPS/DDLPS); Frequent in IS, low grade OSA	2	[187,189]
MET	Oncogenic mutations Rearrangement/fusion Amplification	< 1	2	[190]

GIST, gastrointestinal stromal tumor; DFSP, Dermatofibrosarcoma protuberans; ES, Epithelioid sarcoma; IMT, Inflammatory myofibroblastic tumor. WDLPS/DDLPS, Well-differentiated/de-differentiated liposarcoma; IS, intimal sarcoma; OSA, osteosarcoma

4. 결론

NGS 기반 유전자 검사는 진행성 고형암 환자 치료에 있어서 필수적인 도구가 되었다. 본 권고안에서는 해당 환자를 상대로 NGS 검사를 적용하기 위한 임상적 권고안을 제시한다. 특히 진단 목적의 NGS 사용에 관한 전문가 의견과 K-CAT 에 따른 유전자 분류를 제공하였으며 국내 의료 상황을 반영하여 기술하였다. 암 유전체학의 발전과 새로운 치료법의 등장으로 인하여, 기존의 유전자 분류는 계속 변화하고 있으며 NGS 활용도 계속해서 발전할 것으로 기대된다. 이에 따라 의료진과 연구자들은 최적의 환자 치료 제공 및 암 연구에서의 진전을 위해 정밀종양학 분야의 최신 동향에 뒤쳐지지 않도록 힘써야 할 것이다.

감사의 글

본 권고안은 대한민국 보건복지부 산하 국립암센터(NCC)를 통해 '암정복추진연구개발사업'의 지원으로 작성되었다(HA22C0052).

5. 참고문헌

1. Yoon S, Kim M, Hong YS, Kim HS, Kim ST, Kim J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing and the molecular tumor board for patients with advanced cancer: a report from KSMO and KCSG Precision Medicine Networking Group. *Cancer Res Treat.* 2022;54:1-9.
2. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med.* 2017;23:703-13.
3. Tsimberidou AM, Hong DS, Ye Y, Cartwright C, Wheler JJ, Falchook GS, et al. Initiative for Molecular Profiling and Advanced Cancer Therapy (IMPACT): an MD Anderson precision medicine study. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017:PO. 17.00002.
4. Massard C, Michiels S, Ferte C, Le Deley MC, Lacroix L, Hol-lebecque A, et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov.* 2017;7:586-95.
5. Cousin S, Grellety T, Toulmonde M, Auzanneau C, Khalifa E, Laizet Y, et al. Clinical impact of extensive molecular profiling in advanced cancer patients. *J Hematol Oncol.* 2017;10:45.
6. Tsimberidou AM, Wen S, Hong DS, Wheler JJ, Falchook GS, Fu S, et al. Personalized medicine for patients with advanced cancer in the phase I program at MD Anderson: validation and landmark analyses. *Clin Cancer Res.* 2014;20:4827-36.
7. Andre F, Filleron T, Kamal M, Mosele F, Arnedos M, Dalenc F, et al. Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer. *Nature.* 2022;610:343-8.
8. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20:497-530.
9. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020;38:1-10.
10. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1353-65.
11. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mack-iewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372:30-9.
12. Planchard D, Besse B, Groen HJ, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:984-93.
13. Planchard D, Smit EF, Groen HJ, Mazieres J, Besse B, Helland A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1307-16.
14. Subbiah V, Lassen U, Elez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1234-43.
15. Salama AK, Li S, Macrae ER, Park JI, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Dabrafenib and trametinib in patients with tumors with BRAF(V600E) mutations: results of the NCI-MATCH trial subprotocol H. *J Clin Oncol.* 2020;38:3895-904.
16. Wen PY, Stein A, van den Bent M, De Greve J, Wick A, de Vos F, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:53-64.
17. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol.* 2022;33:406-15.
18. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:1261-73.
19. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378:731-9.
20. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21:271-82.
21. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017:PO.17.00011.
22. McConnell L, Houghton O, Stewart P, Gazdova J, Srivastava S, Kim C, et al. A novel next generation sequencing approach to improve sarcoma diagnosis. *Mod Pathol.* 2020;33:1350-9.
23. Szurian K, Kashofer K, Liegl-Atzwanger B. Role of next-generation sequencing as a diagnostic tool for the evaluation of bone and soft-tissue tumors. *Pathobiology.* 2017;84:323-38.
24. Gounder MM, Agaram NP, Trabucco SE, Robinson V, Ferraro RA, Millis SZ, et al. Clinical genomic profiling in the management of patients with soft tissue and bone sarcoma. *Nat Commun.* 2022;13:3406.
25. Moch H, Amin MB, Berney DM, Comperat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2022;82:458-68.
26. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-20.
27. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, et al. Announcing cIMPACT-NOW: the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy. *Acta Neuropathol.* 2017;133:1-3.

28. WHO classification of tumours of the central nervous system tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2021.
29. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:629-40.
30. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1689-99.
31. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, Lovly CM, Paz-Ares L. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol*. 2018; 29:i10-9.
32. Wang Z, Xing Y, Li B, Li X, Liu B, Wang Y. Molecular pathways, resistance mechanisms and targeted interventions in non-small-cell lung cancer. *Mol Biomed*. 2022;3:42.
33. He J, Zhou Z, Sun X, Yang Z, Zheng P, Xu S, et al. The new opportunities in medicinal chemistry of fourth-generation EGFR inhibitors to overcome C797S mutation. *Eur J Med Chem*. 2021;210:112995.
34. Coleman N, Hong L, Zhang J, Heymach J, Hong D, Le X. Beyond epidermal growth factor receptor: MET amplification as a general resistance driver to targeted therapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2021;6:100319.
35. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007; 448:561-6.
36. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:829-38.
37. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2027-39.
38. Shiba-Ishii A, Johnson TW, Dagogo-Jack I, Mino-Kenudson M, Johnson TR, Wei P, et al. Analysis of lorlatinib analogs reveals a roadmap for targeting diverse compound resistance mutations in ALK-positive lung cancer. *Nat Cancer*. 2022;3 :710-22.
39. Yun MR, Kim DH, Kim SY, Joo HS, Lee YW, Choi HM, et al. Repotrectinib exhibits potent antitumor activity in treatment-naïve and solvent-front-mutant ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26:3287-95.
40. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020;38:11-9.
41. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-57.
42. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EUR-TAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239-46.
43. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1454-66.
44. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-25.
45. Cho BC, Han JY, Kim SW, Lee KH, Cho EK, Lee YG, et al. A phase 1/2 study of lazertinib 240 mg in patients with advanced EGFR T790M-positive NSCLC after previous EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2022;17:558-67.
46. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2070-5.
47. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4:1046-61.
48. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, Kim SW, Yang JC, Riely GJ, et al. Treatment outcomes and safety of mobocertinib in platinum-pretreated patients with EGFR exon 20 insertion-positive metastatic non-small cell lung cancer: a phase 1/2 open-label nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7:e214761.
49. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. *J Clin Oncol*. 2021;39:3391-402.
50. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:642-50.
51. Soria JC, Tan DS, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389:917-29.
52. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2018-29.
53. Janne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS(G12C) mutation. *N Engl J Med*. 2022;387:120-31.
54. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med*. 2021;384:2371-81.
55. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med*. 2020;383:931-43.
56. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJ, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:944-57.
57. Drilon A, Oxnard GR, Tan DS, Loong HH, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:813-24.

58. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22:959-69.
59. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019;30:1121-6.
60. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21:261-70.
61. Mazieres J, Lafitte C, Ricordel C, Greillier L, Negre E, Zalcman G, et al. Combination of trastuzumab, pertuzumab, and docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring HER2 mutations: results from the IFCT-1703 R2D2 trial. *J Clin Oncol.* 2022;40:719-28.
62. Li BT, Smit EF, Goto Y, Nakagawa K, Udagawa H, Mazieres J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:241-51.
63. Le X, Cornelissen R, Garassino M, Clarke JM, Tchekmedyian N, Goldman JW, et al. Poziotinib in non-small-cell lung cancer harboring HER2 exon 20 insertion mutations after prior therapies: ZENITH20-2 trial. *J Clin Oncol.* 2022;40:710-8.
64. Iwama E, Zenke Y, Sugawara S, Daga H, Morise M, Yanagitani N, et al. Trastuzumab emtansine for patients with non-small cell lung cancer positive for human epidermal growth factor receptor 2 exon-20 insertion mutations. *Eur J Cancer.* 2022;162:99-106.
65. Peters S, Stahl R, Bubendorf L, Bonomi P, Villegas A, Kowalski DM, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with previously treated HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer: efficacy, safety, and biomarkers. *Clin Cancer Res.* 2019;25:64-72.
66. Yang G, Xu H, Yang Y, Zhang S, Xu F, Hao X, et al. Pyrotinib combined with apatinib for targeting metastatic non-small cell lung cancer with HER2 alterations: a prospective, open-label, single-arm phase 2 study (PATHER2). *BMC Med.* 2022; 20:277.
67. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-92.
68. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:1783-91.
69. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:689-99.
70. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:724-34.
71. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382:597-609.
72. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, Rodon J, Saura C, Shapiro GI, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature.* 2018;554:189-94.
73. Smyth LM, Piha-Paul SA, Won HH, Schram AM, Saura C, Loi S, et al. Efficacy and determinants of response to HER kinase inhibition in HER2-mutant metastatic breast cancer. *Cancer Discov.* 2020;10:198-213.
74. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:1929-40.
75. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22:489-98.
76. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:523-33.
77. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379:753-63.
78. Balasubramaniam S, Beaver JA, Horton S, Fernandes LL, Tang S, Horne HN, et al. FDA approval summary: rucaparib for the treatment of patients with deleterious BRCA mutation-associated advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23:7165-70.
79. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol.* 2020;38:4274-82.
80. Gennari A, Andre F, Barrios CH, Cortes J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32:1475-95.
81. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G, et al. Capivasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: the PAKT trial. *J Clin Oncol.* 2020;38:423-33.
82. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23:851-64.
83. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomised phase III EMERALD trial. *J Clin Oncol.* 2022;40:3246-56.
84. Hyman DM, Smyth LM, Donoghue MT, Westin SN, Bedard PL, Dean EJ, et al. AKT inhibition in solid tumors with AKT1 mutations. *J Clin Oncol.* 2017;35:2251-9.
85. Kuemmel S, Harrach H, Schmutzler RK, Kostara A, Ziegler-Lohr K, Dyson MH, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in a patient with a germline PALB2 variant. *NPJ Breast Cancer.* 2020;6:31.
86. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, Millang B, Chavan SS, Alterman C, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:821-31.

87. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2- positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687-97.
88. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2- positive gastric cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2419-30.
89. Chung HC, Bang YJ, C SF, Qin SK, Satoh T, Shitara K, et al. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol*. 2021;17:491-501.
90. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, Qin S, Yamaguchi K, Kim IH, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b- selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23:1430-40.
91. Lee J, Kim ST, Kim K, Lee H, Kozarewa I, Mortimer PG, et al. Tumor genomic profiling guides patients with metastatic gastric cancer to targeted treatment: the VIKTORY Umbrella trial. *Cancer Discov*. 2019;9:1388-405.
92. Maron SB, Moya S, Morano F, Emmett MJ, Chou JF, Sabwa S, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition in epidermal growth factor receptor-amplified gastroesophageal cancer: retrospective global experience. *J Clin Oncol*. 2022; 40:2458-67.
93. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008; 359:1757-65.
94. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408-17.
95. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1023-34.
96. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:692-700.
97. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2019;381: 1632-43.
98. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, Lenz HJ, Magliocco AM, Maru D, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol*. 2021;39:285-94.
99. Overman MJ, Lonardi S, Wong KY, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:773-9.
100. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2207-18.
101. Strickler JH, Cercek A, Siena S, Andre T, Ng K, Van Cutsem E, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2023;24:496-508.
102. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, Kim TW, Munster PN, Krauss JC, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRAS(G12C) mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23:115-24.
103. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, Spira AI, Barve M, Ou SI, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *N Engl J Med*. 2023;388:44-54.
104. Garnezy B, Gheeya J, Lin HY, Huang Y, Kim T, Jiang X, et al. Clinical and molecular characterization of POLE mutations as predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in advanced cancers. *JCO Precis Oncol*. 2022;6: e2100267.
105. Rousseau B, Bieche I, Pasmant E, Hamzaoui N, Leulliot N, Michon L, et al. PD-1 blockade in solid tumors with defects in polymerase epsilon. *Cancer Discov*. 2022;12:1435-48.
106. Wang F, Zhao Q, Wang YN, Jin Y, He MM, Liu ZX, et al. Evaluation of POLE and POLD1 mutations as biomarkers for immunotherapy outcomes across multiple cancer types. *JAMA Oncol*. 2019;5:1504-6.
107. Ferrarotto R, Eckhardt G, Patnaik A, LoRusso P, Faoro L, Heymach JV, et al. A phase I dose-escalation and dose-expansion study of brontictuzumab in subjects with selected solid tumors. *Ann Oncol*. 2018;29:1561-8.
108. Ferrarotto R, Mitani Y, Diao L, Guijarro I, Wang J, Zweidler-McKay P, et al. Activating NOTCH1 mutations define a distinct subgroup of patients with adenoid cystic carcinoma who have poor prognosis, propensity to bone and liver metastasis, and potential responsiveness to Notch1 inhibitors. *J Clin Oncol*. 2017;35:352-60.
109. Jhaveri KL, Wang XV, Makker V, Luoh SW, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol*. 2019;30:1821-30.
110. Kurzrock R, Bowles DW, Kang H, Meric-Bernstam F, Hainsworth J, Spigel DR, et al. Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a phase IIa multiple basket study. *Ann Oncol*. 2020;31:412-21.
111. Takahashi H, Tada Y, Saotome T, Akazawa K, Ojiri H, Fushimi C, et al. Phase II trial of trastuzumab and docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019;37:125-34.
112. Tabernero J, Bahleda R, Dienstmann R, Infante JR, Mita A, Italiano A, et al. Phase I dose-escalation study of JNJ-42756493, an oral pan-fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2015;33:3401-8.
113. Nogova L, Sequist LV, Perez Garcia JM, Andre F, Delord JP, Hidalgo M, et al. Evaluation of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring genetic alterations in fibroblast growth factor receptors: results of a global phase I, dose-escalation and dose-expansion study. *J Clin Oncol*. 2017;35: 157-65.
114. Goke F, Franzen A, Hinz TK, Marek LA, Yoon P, Sharma R, et al. FGFR1 expression levels predict BGJ398 sensitivity of FGFR1-dependent head and neck squamous cell cancers. *Clin Cancer Res*. 2015;21:4356-64.
115. Kochanny SE, Worden FP, Adkins DR, Lim DW, Bauman JE, Wagner SA, et al. A randomized phase 2 network trial of tivantinib plus cetuximab versus cetuximab in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2020;126:2146-52.

116. Rothenberger NJ, Stabile LP. Hepatocyte growth factor/ c-Met signaling in head and neck cancer and implications for treatment. *Cancers (Basel)*. 2017;9:39.
117. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:317-27.
118. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, Teitelbaum U, Karasic TB, Schneider C, et al. Phase II study of maintenance rucaparib in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer and a pathogenic germline or somatic variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. *J Clin Oncol*. 2021;39:2497-505.
119. Strickler JH, Satake H, George TJ, Yaeger R, Hollebecque A, Garrido-Laguna I, et al. Sotorasib in KRAS p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2023;388:33-43.
120. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, Pelster MS, Sabari JK, Hafez N, et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRAS(G12C) mutation. *J Clin Oncol*. 2023;41:4097-106.
121. Payne SN, Maher ME, Tran NH, Van De Hey DR, Foley TM, Yueh AE, et al. PIK3CA mutations can initiate pancreatic tumorigenesis and are targetable with PI3K inhibitors. *Oncogenesis*. 2015;4:e169.
122. Harder J, Ihorst G, Heinemann V, Hofheinz R, Moehler M, Buechler P, et al. Multicentre phase II trial of trastuzumab and capecitabine in patients with HER2 overexpressing metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2012;106:1033-8.
123. Singhi AD, Ali SM, Lacy J, Hendifar A, Nguyen K, Koo J, et al. Identification of targetable ALK rearrangements in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:555-62.
124. Schram AM, O'Reilly EM, O'Kane GM, Goto K, Kim DW, Neuzillet C, et al. Efficacy and safety of zenocutuzumab in advanced pancreas cancer and other solid tumors harboring NRG1 fusions. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Suppl):3003.
125. Pishvaian MJ, Garrido-Laguna I, Liu SV, Multani PS, Chow-Maneval E, Rolfo C. Entrectinib in TRK and ROS1 fusion-positive metastatic pancreatic cancer. *JCO Precis Oncol*. 2018; 2:1-7.
126. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:796-807.
127. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:1669-77.
128. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:671-84.
129. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, Sadeghi S, Macarulla T, Weiss KH, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:803-15.
130. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023;388: 228-39.
131. Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. 2021;22:1290-300.
132. Lee CK, Chon HJ, Cheon J, Lee MA, Im HS, Jang JS, et al. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB19-14). *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:56-65.
133. Ohba A, Morizane C, Ueno M, Kobayashi S, Kawamoto Y, Komatsu Y, et al. Multicenter phase II trial of trastuzumab deruxtecan for HER2-positive unresectable or recurrent biliary tract cancer: HERB trial. *Future Oncol*. 2022;18:2351-60.
134. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol*. 2018;36:2044-51.
135. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33:860-77.
136. Leon-Castillo A, Britton H, McConechy MK, McAlpine JN, Nout R, Kommoss S, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol*. 2020;250:323-35.
137. Rios-Doria E, Momeni-Boroujeni A, Friedman CF, Selenica P, Zhou Q, Wu M, et al. Integration of clinical sequencing and immunohistochemistry for the molecular classification of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2023;174:262-72.
138. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113: 299-310.
139. Leon-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38:3388-97.
140. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*. 2018;29:1180-8.
141. van den Heerik A, Horeweg N, Nout RA, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Westerveld GH, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:2002-7.
142. Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christenssen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2391-402.
143. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2403-15.
144. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:2154-64.

145. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379:2495-505.
146. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Perol D, Gonzalez-Martin A, Berger R, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2416-28.
147. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:852-61.
148. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:1949-61.
149. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1274-84.
150. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381:338-48.
151. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, Iyer G, Wagle N, Al-Ahmadie H, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Cancer Discov.* 2014;4:1140-53.
152. Liu D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, Garraway LA, Bellmunt J, Van Allen E, et al. Clinical validation of chemotherapy response biomarker ERCC2 in muscle-invasive urothelial bladder carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2:1094-6.
153. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:2091-102.
154. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:2345-57.
155. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med.* 2021;385:2036-46.
156. Choi Y, Keam B, Kim M, Yoon S, Kim D, Choi JG, et al. Bevacizumab plus erlotinib combination therapy for advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis in Korean patients. *Cancer Res Treat.* 2019;51:1549-56.
157. Srinivasan R, Gurram S, Harthy MA, Singer EA, Sidana A, Shuch BM, et al. Results from a phase II study of bevacizumab and erlotinib in subjects with advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) or sporadic papillary renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl):5004.
158. Iannantuono GM, Riondino S, Sganga S, Roselli M, Torino F. Activity of ALK inhibitors in renal cancer with ALK alterations: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3995.
159. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:603-15.
160. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1867-76.
161. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalia M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813-23.
162. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 371:1877-88.
163. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF (V600) mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1835-44.
164. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA.* 2011;305:2327-34.
165. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013;31:3182-90.
166. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:435-45.
167. Shin SJ, Lee J, Kim TM, Kim JS, Kim YJ, Hong YS, et al. A phase Ib trial of belvarafenib in combination with cobimetinib in patients with advanced solid tumors: interim results of dose-escalation and patients with NRAS-mutant melanoma of dose-expansion. *J Clin Oncol.* 2021;39(15 Suppl):3007.
168. Menzies AM, Yeh I, Botton T, Bastian BC, Scolyer RA, Long GV. Clinical activity of the MEK inhibitor trametinib in metastatic melanoma containing BRAF kinase fusion. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28:607-10.
169. Hutchinson KE, Lipson D, Stephens PJ, Otto G, Lehmann BD, Lyle PL, et al. BRAF fusions define a distinct molecular subset of melanomas with potential sensitivity to MEK inhibition. *Clin Cancer Res.* 2013;19:6696-702.
170. Bowyer SE, Rao AD, Lyle M, Sandhu S, Long GV, McArthur GA, et al. Activity of trametinib in K601E and L597Q BRAF mutation-positive metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2014;24:504-8.
171. Dankner M, Lajoie M, Moldoveanu D, Nguyen TT, SavageP, Rajkumar S, et al. Dual MAPK inhibition is an effective therapeutic strategy for a subset of class II BRAF mutant melanomas. *Clin Cancer Res.* 2018;24:6483-94.
172. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol.* 2013;31:482-9.

173. Marconcini R, Galli L, Antonuzzo A, Bursi S, Roncella C, Fontanini G, et al. Metastatic BRAF K601E-mutated melanoma reaches complete response to MEK inhibitor trametinib administered for over 36 months. *Exp Hematol Oncol.* 2017; 6:6.
174. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1329-38.
175. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, Demetri GD, Borden EC, Ryan CW, et al. Correlation of long-term results of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors with next-generation sequencing results: analysis of phase 3 SWOG Inter-group Trial S0033. *JAMA Oncol.* 2017;3:944-52.
176. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schoffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter M, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res.* 2012;18:4458-64.
177. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, Schoffski P, Serrano C, Kang YK, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:935-46.
178. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol.* 2005;23:866-73.
179. Navarrete-Dechent C, Mori S, Barker CA, Dickson MA, Nehal KS. Imatinib treatment for locally advanced or metastatic dermatofibrosarcoma protuberans: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2019;155:361-9.
180. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, Dal Cin P, Antonescu CR, Jhanwar SC, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med.* 2010;363:1727-33.
181. Nishio M, Murakami H, Horiike A, Takahashi T, Hirai F, Suenaga N, et al. Phase I study of ceritinib (LDK378) in Japanese patients with advanced, anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small-cell lung cancer or other tumors. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1058-66.
182. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1683-96.
183. Gounder M, Schoffski P, Jones RL, Agulnik M, Cote GM, Vilalobos VM, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol.* 2020;21:1423-32.
184. Tap WD, Villalobos VM, Cote GM, Burris H, Janku F, Mir O, et al. Phase I study of the mutant IDH1 inhibitor ivosidenib: safety and clinical activity in patients with advanced chondrosarcoma. *J Clin Oncol.* 2020;38:1693-701.
185. Akumalla S, Madison R, Lin DI, Schrock AB, Yakirevich E, Rosenzweig M, et al. Characterization of clinical cases of malignant PEComa via comprehensive genomic profiling of DNA and RNA. *Oncology.* 2020;98:905-12.
186. Wagner AJ, Ravi V, Riedel RF, Ganjoo K, Van Tine BA, Chugh R, et al. nab-Sirolimus for patients with malignant perivascular epithelioid cell tumors. *J Clin Oncol.* 2021;39:3660-70.
187. Abdul Razak AR, Bauer S, Suarez C, Lin CC, Quek R, Hutter-Kronke ML, et al. Co-targeting of MDM2 and CDK4/6 with siremadlin and ribociclib for the treatment of patients with well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma: results from a proof-of-concept, phase Ib study. *Clin Cancer Res.* 2022;28:1087-97.
188. LoRusso P, Yamamoto N, Patel MR, Laurie SA, Bauer TM, Geng J, et al. The MDM2-p53 antagonist brigimadlin (BI 907828) in patients with advanced or metastatic solid tumors: results of a phase Ia, first-in-human, dose-escalation study. *Cancer Discov.* 2023;13:1802-13.
189. Dickson MA, Schwartz GK, Keohan ML, D'Angelo SP, Gounder MM, Chi P, et al. Progression-free survival among patients with well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma treated with CDK4 inhibitor palbociclib: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016;2:937-40.
190. Schoffski P, Wozniak A, Stacchiotti S, Rutkowski P, Blay JY, Lindner LH, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 'CREATE'. *Ann Oncol.* 2017;28:3000-8.
191. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability: an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11:220-8.
192. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. *Nature.* 2012;481:287-94.
193. Yamamoto H, Hirasawa A. Homologous recombination deficiencies and hereditary tumors. *Int J Mol Sci.* 2021;23:348.
194. Toh M, Ngeow J. Homologous recombination deficiency: cancer predispositions and treatment implications. *Oncologist.* 2021;26:e1526-37.
195. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30:558-66.
196. Norquist BM, Brady MF, Harrell MI, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res.* 2018;24:777-83.
197. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014;20:764-75.
198. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33:1250-68.

199. Telli ML, Timms KM, Reid J, Hennessy B, Mills GB, Jensen KC, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22:3764-73.
200. Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, Tutt AN. Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. *Breast Cancer Res.* 2014;16:211.
201. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474:609-15.
202. Lotan TL, Tomlins SA, Bismar TA, Van der Kwast TH, Grignon D, Egevad L, et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers. I. Molecular Biomarkers in Prostate Cancer. *Am J Surg Pathol.* 2020;44:e15-29.
203. Sztupinski Z, Diossy M, Krzystanek M, Reiniger L, Csabai I, Favero F, et al. Migrating the SNP array-based homologous recombination deficiency measures to next generation sequencing data of breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2018;4:16.
204. Wang X, Xu Y, Zhang Y, Wang S, Zhang X, Yi X, et al. HRD-MILN: accurately estimate tumor homologous recombination deficiency status from targeted panel sequencing data. *Front Genet.* 2022;13:990244.
205. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site: when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med.* 2017;377:1409-12.
206. Bonneville R, Krook MA, Chen HZ, Smith A, Samorodnitsky E, Wing MR, et al. Detection of microsatellite instability biomarkers via next-generation sequencing. *Methods Mol Biol.* 2020;2055:119-32.
207. Haraldsdottir S. Microsatellite instability testing using next-generation sequencing data and therapy implications. *JCO Precis Oncol.* 2017;1:1-4.
208. Salipante SJ, Scroggins SM, Hampel HL, Turner EH, Pritchard CC. Microsatellite instability detection by next generation sequencing. *Clin Chem.* 2014;60:1192-9.
209. Niu B, Ye K, Zhang Q, Lu C, Xie M, McLellan MD, et al. MSI-sensor: microsatellite instability detection using paired tumor-normal sequence data. *Bioinformatics.* 2014;30:1015-6.
210. Kautto EA, Bonneville R, Miya J, Yu L, Krook MA, Reeser JW, et al. Performance evaluation for rapid detection of pan-cancer microsatellite instability with MANTIS. *Oncotarget.* 2017;8:7452-63.
211. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016;22:1342-50.
212. Kim JE, Chun SM, Hong YS, Kim KP, Kim SY, Kim J, et al. Mutation burden and I index for detection of microsatellite instability in colorectal cancer by targeted next-generation sequencing. *J Mol Diagn.* 2019;21:241-50.
213. Middha S, Zhang L, Nafa K, Jayakumaran G, Wong D, Kim HR, et al. Reliable Pan-cancer microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017:PO.17.00084.
214. Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, Yadav SS, Subudhi SK, Gao J, et al. The next decade of immune checkpoint therapy. *Cancer Discov.* 2021;11:838-57.
215. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2015; 14:847-56.
216. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357:409-13.
217. Sha D, Jin Z, Budczies J, Kluck K, Stenzinger A, Sinicrope FA. Tumor mutational burden as a predictive biomarker in solid tumors. *Cancer Discov.* 2020;10:1808-25.
218. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019;51:202-6.
219. Jardim DL, Goodman A, de Melo Gagliato D, Kurzrock R. The challenges of tumor mutational burden as an immunotherapy biomarker. *Cancer Cell.* 2021;39:154-73.
220. Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, Yuan M, Rodriguez L, Gallagher PS, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of tumor mutational burden-high solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2021;27:4685-9.
221. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 2017;9:34.
222. Buchhalter I, Rempel E, Endris V, Allgauer M, Neumann O, Volckmar AL, et al. Size matters: dissecting key parameters for panel-based tumor mutational burden analysis. *Int J Cancer.* 2019;144:848-58.
223. Fumet JD, Truntzer C, Yarchoan M, Ghiringhelli F. Tumour mutational burden as a biomarker for immunotherapy: Current data and emerging concepts. *Eur J Cancer.* 2020;131:40-50.
224. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019;30:1232-43.
225. Gambardella V, Tarazona N, Cejalvo JM, Lombardi P, Huerta M, Rosello S, et al. Personalized medicine: recent progress in cancer therapy. *Cancers (Basel).* 2020;12:1009.
226. Cescon DW, Bratman SV, Chan SM, Siu LL. Circulating tumor DNA and liquid biopsy in oncology. *Nat Cancer.* 2020; 1:276-90.
227. Sugimoto A, Matsumoto S, Udagawa H, Itotani R, Usui Y, Umemura S, et al. A large-scale prospective concordance study of plasma- and tissue-based next-generation targeted sequencing for advanced non-small cell lung cancer (LC-SCRUM-Liquid). *Clin Cancer Res.* 2023;29:1506-14.
228. Benayed R, Offin M, Mullaney K, Sukhadia P, Rios K, Desmeules P, et al. High yield of RNA sequencing for targetable kinase fusions in lung adenocarcinomas with no mitogenic driver alteration detected by DNA sequencing and low tumor mutation burden. *Clin Cancer Res.* 2019;25:4712-22.
229. Heydt C, Wolwer CB, Velazquez Camacho O, Wagener-Rycek S, Pappesch R, Siemanowski J, et al. Detection of gene fusions using targeted next-generation sequencing: a comparative evaluation. *BMC Med Genomics.* 2021;14:62.
230. Wyatt AW, Annala M, Aggarwal R, Beja K, Feng F, Youngren J, et al. Concordance of circulating tumor DNA and matched metastatic tissue biopsy in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109:djx118.

231. Kingston B, Cutts RJ, Bye H, Beaney M, Walsh-Crestani G, Hrebien S, et al. Genomic profile of advanced breast cancer in circulating tumour DNA. *Nat Commun.* 2021;12:2423.
232. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos- Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with can- cer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2022;33:750-68.
233. Pisapia P, Malapelle U, Troncone G. Liquid biopsy and lung cancer. *Acta Cytol.* 2019;63:489-96.
234. Kim H, Park KU. Clinical circulating tumor DNA testing for precision oncology. *Cancer Res Treat.* 2023;55:351-66.
235. Cha Y, Kim S, Han SW. Utilizing plasma circulating tumor DNA sequencing for precision medicine in the management of solid cancers. *Cancer Res Treat.* 2023;55:367-84.
236. Mack PC, Banks KC, Espenschied CR, Burich RA, Zill OA, Lee CE, et al. Spectrum of driver mutations and clinical impact of circulating tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer: analysis of over 8000 cases. *Cancer.* 2020;126: 3219-28.
237. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, et al. Clinical utility of comprehensive cell-free DNA analysis to identify genomic biomarkers in patients with newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25:4691-700.
238. Viller Tuxen I, Barlebo Ahlborn L, Mau-Soerensen M, Staal Rohrberg K, Cilius Nielsen F, Oestrup O, et al. Plasma total cell-free DNA is a prognostic biomarker of overall survival in metastatic solid tumour patients. *Br J Cancer.* 2019;121:125- 30.
239. Mirtavoos-Mahyari H, Ghafouri-Fard S, Khosravi A, Motevaseli E, Esfahani-Monfared Z, Seifi S, et al. Circulating free DNA concentration as a marker of disease recurrence and metastatic potential in lung cancer. *Clin Transl Med.* 2019;8:14.
240. Zhang Y, Yao Y, Xu Y, Li L, Gong Y, Zhang K, et al. Pan-can- cer circulating tumor DNA detection in over 10,000 Chinese patients. *Nat Commun.* 2021;12:11.
241. Kim S, Lim Y, Kang JK, Kim HP, Roh H, Kim SY, et al. Dynamic changes in longitudinal circulating tumour DNA profile during metastatic colorectal cancer treatment. *Br J Cancer.* 2022;127:898-907.
242. Cai Z, Wang Z, Liu C, Shi D, Li D, Zheng M, et al. Detection of microsatellite instability from circulating tumor DNA by targeted deep sequencing. *J Mol Diagn.* 2020;22:860-70.
243. Fridland S, Choi J, Nam M, Schellenberg SJ, Kim E, Lee G, et al. Assessing tumor heterogeneity: integrating tissue and circulating tumor DNA (ctDNA) analysis in the era of immu- nooncology - blood TMB is not the same as tissue TMB. *J Immunother Cancer.* 2021;9:e002551.
244. Gilson P, Merlin JL, Harle A. Detection of microsatellite instability: state of the art and future applications in circulating tumour DNA (ctDNA). *Cancers (Basel).* 2021;13:1491.

이번 권고안은 ‘암정보추진연구개발사업’의 지원(과제명: (HA22C0052))으로 작성됐으며, 요지는 Cancer Research and Treatment 와 Journal of Pathology and Translational Medicine 에 동시 발간되었다.

Reprinted by permission of the Korean Cancer Association. From “Clinical Practice Recommendations for the Use of Next-Generation Sequencing in Patients with Solid Cancer: A Joint Report from KSMO and KSP” by Kim M, Shim HS, Kim S, Lee IH, Kim J, Yoon S, et al., *Cancer Res Treat.* 2024 Jul;56(3):721-742. doi: 10.4143/crt.2023.1043. Copyright (2024 of publication) Korean Cancer Association.